

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo 0,4 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Voxzogo 0,56 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Voxzogo 1,2 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Voxzogo 0,4 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Üks pulbriviaal sisaldab 0,4 mg vosoritiidi*.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 0,4 mg vosoritiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Üks pulbriviaal sisaldab 0,56 mg vosoritiidi*.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 0,56 mg vosoritiidi 0,7 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Üks pulbriviaal sisaldab 1,2 mg vosoritiidi*.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1,2 mg vosoritiidi 0,6 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 2 mg/ml.

* toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogiaga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge kuni kollane ja lahusti on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Voxzogo on näidustatud akondroplaasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole epifüüsid sulgunud. Akondroplaasia diagnoos peab olema sellekohaste geneetiliste analüüsidega kinnitatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi vosoritiidiga peab alustama ja juhtima kasvuhäirete või skeleti düsplaasiate ravis nõuetekohast kvalifikatsiooni omav arst.

Annustamine

Voxzogo'd manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanse süstina. Soovitatav annus põhineb patsiendi kehakaalul ja on vahemikus ligikaudu 15...30 µg/kg, kusjuures suurem annus manustatakse väikseimatele lastele, vt tabel 1.

Annuse võib manustada kas mlte skaalaga süstaldega või ühiku (Ü) skaalaga süstaldega (vt tabel 1). Ühikute skaalaga süstla mõõtühikud vastavad mltele järgmiselt: 0,1 ml = 10 ühikut. Praktelistel põhjustel ja kehakaalust tulenevate muutuste tõttu farmakokineetikas (vt lõik 5.2) on soovitatav kasutada järgmisi annuseid.

Tabel 1. Ühekordse annuse maht ml-tes ja ühikutes (Ü), olenevalt kehakaalust

Kehakaal (kg)	Annus (mg)	Vosoritiid 0,4 mg lahusti (süstevesi): 0,5 ml kontsentratsioon: 0,8 mg/ml		Vosoritiid 0,56 mg lahusti (süstevesi): 0,7 ml kontsentratsioon: 0,8 mg/ml		Vosoritiid 1,2 mg lahusti (süstevesi): 0,6 ml kontsentratsioon: 2 mg/ml	
		Süsteemaht ööpäevas					
		ml	Ühikud	ml	Ühikud	ml	Ühikud
4	0,12 mg	0,15 ml	15 Ü				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 Ü				
6...7	0,20 mg	0,25 ml	25 Ü				
8...11	0,24 mg	0,30 ml	30 Ü				
12...16	0,28 mg			0,35 ml	35 Ü		
17...21	0,32 mg			0,40 ml	40 Ü		
22...32	0,40 mg			0,50 ml	50 Ü		
33...43	0,50 mg					0,25 ml	25 Ü
44...59	0,60 mg					0,30 ml	30 Ü
60...89	0,70 mg					0,35 ml	35 Ü
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 Ü

Ravi kestus

Ravi selle ravimiga tuleb lõpetada, kui on leidnud kinnitust edasise kasvupotentsiaali puudumine, mida näitab kasvu kiirus < 1,5 cm aastas ja epifüüside sulgumine.

Vahelejäänud annus

Vosoritidi annuse vahelejäämisel võib selle manustada 12 tunni jooksul. Kui algsest ettenähtud annustamisajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, EI tohi vahelejäänud annust manustada. Patsientidel/hooldajatel tuleb soovitada jätkata järgmisel päeval järgmisest ettenähtud annusest.

Kasvu jälgimine

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida ja hinnata iga 3...6 kuu järel, et kontrollida kehakaalu, kasvu ja füüsilist arengut. Annust tuleb kohandada patsiendi kehakaaluga (vt tabel 1).

Erirühmad

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Vosoritidi ohutust ja efektiivsust neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Lapsed

Voxzogo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 kuu ei ole veel tõendatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Voxzogo on ette nähtud ainult ühekordseks subkutaanseks kasutamiseks. See ravimpreparaat tuleb manustada 3 tunni jooksul alates selle manustamiskõlblikuks muutmisest.

Enne süstimist peab tervishoiutöötaja:

- andma hooldajatele väljaõppe selle ravimi ettevalmistamiseks ja subkutaanseks süstimiseks;
- andma hooldajatele ja patsientidele väljaõppe vererõhu languse nähtude ja sümptomite äratundmiseks;
- teavitama hooldajaid ja patsiente sellest, mida teha vererõhu sümptomaatilise languse korral.

Patsientidele ja hooldajatele tuleb anda juhised subkutaanseid süstekohti roteerida. Soovitatavad süstekohad kehal on reie esikülje keskosa, alakõht, välja arvatud 5 cm ala vahetult naba ümber, tuharate ülaosa või õlavarte tagaküljed. Kahel järjestikusel päeval ei tohi kasutada sama süstekohta. Voxzogot ei tohi süstida punetusega, tursega või valulikkude süstekohta.

Patsiendid peavad olema süstimise ajal hästi hüdreeritud. Patsientidel on soovitatav süüa ligikaudu 30 minutit enne süsti kerge eine või juua piisavas koguses vedelikku (nt vett, piima, mahla vms). See vähendab võimalikke vererõhulanguse nähte ja sümptomeid (pearinglus, väsimus ja/või iiveldus) (vt lõik 4.4 „Toimed vererõhule“).

Võimaluse korral tuleb seda ravimit süstida iga päev ligikaudu samal ajal.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Toimed vererõhule

Olulise südame- või veresoonkonnahaigusega ja vererõhku alandavaid ravimeid kasutavad patsiendid jäeti turuletulekueelsetest kliinilistest uuringutest välja.

Potentsiaalse vererõhulanguse ja sellega seotud sümptomite (pearinglus, väsimus ja/või iiveldus) riski vähendamiseks peavad patsiendid olema süstimise ajal hästi hüdreeritud (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro on tehtud tsütokroom P450 (CYP) inhibeerimise ja indutseerimise uuringud ja *in vitro* transporterite inhibeerimise uuringud. Tulemused näitasid, et vosoritid tõenäoliselt ei põhjusta inimestel CYP- või transporterite-vahendatud ravimite koostoimeid selle manustamisel samalaadsetest teistest ravimitega.

Muid kliinilisi koostoimeid ei ole uuritud. Kuna vosoritiid on rekombinantne inimvalk, ei teki sellel tõenäoliselt ravimitega koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vosoritiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida vosoritiidi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et vosoritiid eritub piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Vosoritiidi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole meeste või naiste fertiilsuse kahjustamist täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Voxzogo mõjutab mõõdukalt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Vosoritiid võib põhjustada mööduvaid vererõhu langusi, mis on tavaliselt kerged, kuid Voxzogo kõrvaltoimetena on teatatud sünnkoobi, presünnkoobi, peeringluse ning vererõhulanguse nähtude ja sümptomite esinemisest. Tuleb võtta arvesse patsiendi reageerimist ravile ja vajaduse korral soovitada tal mitte juhtida autot, sõita jalgrattaga ega kasutada masinaid vähemalt 60 minutit pärast süsti.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Vosoritiidi kõige sagedamad kõrvaltoimed olid reaktsioonid süstekohal (85%), oksendamine (27%) ja vererõhulangus (13%).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on esitatud vosoritiidiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Voxzogoga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		Sünkoop	
		Presünkoop	
		Pearinglus	
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ^a		
Seedetrakti häired	Oksendamine	Iiveldus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Hüpertrihoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Reaktsioon süstekohal ^b	Väsimus	
Uuringud	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine		

^a. Hüpotensioon hõlmab nii asümptomaatilisi kui ka sümptomaatilisi kõrvaltoimeid.

^b. Süstekoha reaktsioonid hõlmavad eelistatavaid termineid: erütem süstekohal, reaktsioon süstekohal, turse süstekohal, nõgestõbi süstekohal, valu süstekohal, verevalum süstekohal, sügelus süstekohal, veritsemine süstekohal, süstekoha värvimuutus ja süstekoha kõvastumine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpotensioon

ACH uuringus 111-301 esines 13%-l vosoritiidiga ravitud ≥ 5 -aastastest patsientidest vererõhulanguse juhtumeid, mis olid möödunud ja kadusid sekkumiseta, võrreldes 5%-ga patsientidest, keda raviti platseeboga. Mediaanaeg süstimisest selle tekkimiseni oli 31 (18 kuni 120) minutit ning see kadus 31 (5 kuni 90) minutiga. Teatatud juhud avastati valdavalt eluliste näitude sageda jälgimise perioodil kliinikuvisiitidel pärast annustamist 52-nädalase raviperioodi jooksul. 2%-l patsientidest esines sümptomaatiline episood pearingluse ja oksendamisega.

Uuringus 111-206 esines vererõhu languse juhtum 2 patsiendil (5%), kes olid < 5 -aastased ja keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 2 patsiendiga (6%), kes said platseebot. > 2 - kuni < 5 -aastaste patsientide puhul teatati vererõhu languse juhtumitest 1 patsiendil (5%), keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 1 patsiendiga (6%), kes sai platseebot. 6-kuuste kuni < 2 -aastaste patsientide puhul teatati vererõhu languse juhtumitest 0 patsiendil, keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 1 patsiendiga (13%), kes sai platseebot. < 6 -kuuste patsientide puhul teatati vererõhu languse juhtumitest 1 patsiendil (8%), keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 0 patsiendiga, kes said platseebot. Kõik juhtumid olid möödunud, taandusid sekkumiseta ega piiranud ravi.

Reaktsioonid süstekohal

Uuringus 111-301 esines reaktsioone süstekohal 85%-l vosoritiidiga ravitud ≥ 5 -aastastest patsientidest, võrreldes 82%-ga platseebot saanud patsientidest. Seda ravimit saanud patsientidel, kellel tekkisid reaktsioonid süstekohal, oli tekkinud juhtude mediaanarv 76 juhtu, võrreldes platseebot saanud patsientidega, kellel tekkinud juhtude mediaanarv oli 7,5 juhtu 52-nädalasel perioodil. Kõige sagedamad reaktsioonid süstekohal (mida tekkis vähemalt 10%-l vosoritiidiga ravitud patsientidest) olid reaktsioon süstekohal (73%), erütem süstekohal (68%), turse süstekohal (38%) ja nõgestõbi süstekohal (13%). Kõik reaktsioonid süstekohal olid 1. raskusastmega (kerged), välja arvatud kahel patsiendil esinenud 5 juhtu, mis olid 2. astmega reaktsioonid (möödukad). Teatatud 2. astme juhud olid kahel patsiendil kahel juhul nõgestõbi süstekohal ja ühel juhul villid süstekohal.

Uuringus 111-206 teatati reaktsioonist süstekohal 86%-l patsientidest, kes olid < 5-aastased ja keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 53%-ga patsientidest, kes said platseebot. Nende patsientide puhul, kellel tekkisid reaktsioonid süstekohal ja keda raviti vosoritiidiga, oli tekkinud juhtude mediaanne arv 224 juhtu, võrreldes platseebot saanud patsientidega, kellel tekkinud juhtude mediaanarv oli 114 juhtu 52-nädalasel perioodil; kõik juhud olid 1. raskusastmega (kerged). > 2- kuni < 5-aastaste patsientide puhul teatati reaktsioonist süstekohal 84%-l patsientidest, keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 44%-ga patsientidest, kes said platseebot. 6-kuuste kuni < 2-aastaste patsientide puhul teatati reaktsioonist süstekohal 83%-l patsientidest, keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 50%-ga patsientidest, kes said platseebot. < 6-kuuste patsientide puhul teatati reaktsioonist süstekohal 92%-l patsientidest, keda raviti vosoritiidiga, võrreldes 75%-ga patsientidest, kes said platseebot.

Reaktsioonid süstekohal olid kõigis vanuserühmades mööduvad ega piiranud ravi.

Immunogeensus

Akondroplaasiaga 131 patsiendist, kes olid 5-aastased ja vanemad, keda raviti vosoritiidiga 15 µg/kg ööpäevas ja keda oli võimalik hinnata ravimivastaste antikehade tekkimise suhtes kuni 240 nädala jooksul, avastati ravimivastased antikehad 35%-l patsientidest. Kõige varem tekkisid ravimivastased antikehad 85. päeval. Kõik ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed patsiendid olid negatiivsed vosoritiidivastaste neutraliseerivate antikehade suhtes. Ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimete või süstekoha reaktsioonide arv, kestus või raskus ei olnud korrelatsioonis positiivsusega ravimivastaste antikehade suhtes ega ravimivastaste antikehade keskmise tiitriga. Positiivsus ravimivastaste antikehade suhtes või ravimivastaste antikehade keskmine tiiter ei olnud seotud aastase kasvukiiruse (*annual growth velocity*, AGV) või kehapiikkuse Z-skoori muutusega ravieelselt tasemelt 12. kuuks. Seerumi ravimivastaste antikehade sisaldus ei mõjutanud vosoritiidi plasmasisalduse farmakokineetikat.

Alla 5-aastastest vosoritiidiga ravitud patsientidest 19%-l (8/43) oli ravimivastaste antikehade test positiivne ja kõigil platseebot saanud patsientidel oli ravimivastaste antikehade test negatiivne. Kõige varem tekkisid ravimivastased antikehad 26. nädalal. Kõik ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed patsiendid olid ravimivastaste neutraliseerivate antikehade suhtes igal ajahetkel negatiivsed. Ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud vosoritiidi ohutust, efektiivsust ega farmakokineetikat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes uuriti vosoritiidi annuseid kuni 30 µg/kg ööpäevas. Kahele patsiendile manustati soovitatavast ööpäevasest annusest 15 µg/kg ööpäevas kuni 3 korda suuremat annust kuni 5 nädala jooksul. Ettenähtud annusest suurema annusega ei seostatud nähte, sümptomeid ega kõrvaltoimeid.

Kui patsient võtab ettenähtust suurema annuse, peab patsient võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained, teised luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained, ATC-kood: M05BX07

Toimemehhanism

Vosoritiid on modifitseeritud C-tüüpi natriureetiline peptiid (CNP). Akondroplaasiaga patsientidel on endokondraalne luude kasv negatiivselt reguleeritud fibroblastide kasvufaktori retseptori 3 (*FGFR3*) mutatsiooni suurema funktsioneerimise tõttu. Vosoritiidi seondumine natriureetilise peptiidi retseptor-B-ga (NPR-B) antagoniseerib *FGFR3* pärisuunalist signaaliülekanne rada, inhibeerides rakuvälise signaaliga reguleeritavaid kinaase 1 ja 2 (ERK1/2) ja mitogeen-aktiveeritava valgu kinaasi (MAPK) rajal kiiresti kiireneva fibrosarkoomi seriini/treoniini valgu kinaasi (RAF-1) tasandil. Selle tulemusena toimib vosoritiid kui C-tüüpi natriureetiline peptiid endokondraalse luude kasvu positiivse regulaatorina, sest soodustab kondrotsüütide kasvu ja diferentseerumist.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi ajal vosoritiidiga täheldati kontsentratsioonist sõltuvaid (AUC ja C_{max}) uriini tsüklilise guanosinmonofosfaadi (cGMP, NPR-B aktiivsuse biomarker) kontsentratsioonide ja seerumi X-tüüpi kollageeni markeri (CXM, endokondraalse luustumise biomarker) sisalduse suurenemisi ravieelsega võrreldes. Uriini cGMP kontsentratsioonide suurenemine annuse-eelselt tasemelt toimus esimese nelja tunni jooksul pärast annust. Mediaanne seerumi CXM kontsentratsioon tõusis üle ravieelse taseme 29. päevaks pärast selle ravimi igapäevast manustamist. See toime püsis 24-kuulisest ravist kauem. Vosoritiidi aktiivsus, mida mõõdeti uriini cGMP sisaldusega, oli lähedane küllastumistasemele, ning subkutaanselt manustatava annusega 15 µg/kg üks kord ööpäevas saavutati kasvuplaadi aktiivsuse maksimaalne suurenemine CXM-i põhjal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vosoritiidi efektiivsust ja ohutust akondroplaasiaga patsientidel, kelle oli kinnitatud *FGFR3*-mutatsioon, hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 52-nädalasest uuringus (ACH uuring 111-301). ACH uuringus 111-301 randomiseeriti patsiendid rühmadesse, kellele manustati kas vosoritiidi ($n = 60$) või platseebot ($n = 61$), ning vosoritiidi annust 15 µg/kg manustati subkutaanselt üks kord ööpäevas. Enne randomiseerimist kaasati kõik patsiendid vähemalt 6 kuuks akondroplaasiaga laste vaatlusuuringusse (ACH uuring 111-901), mille käigus koguti ravieelseid andmeid kehapiikkuse kohta seistes ja tehti muid ravieelseid kasvu hindamisi. Patsiendid, kellele oli tehtud eelmise 18 kuu jooksul jäsemete pikendamise operatsioon või kellele kavandati jäsemete pikendamise operatsiooni uuringu perioodiks, jäeti uuringust välja. Uuring koosnes 52-nädalasest platseebokontrolliga ravifaasist, millele järgnes avatud raviga jätku-uuring, milles kõik patsiendid said vosoritiidi. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli AGV muutus ravieelsega võrreldes 52. nädalaks, võrreldes platseeboga.

Akondroplaasiaga patsiente raviti vosoritiidiga 15 µg/kg ööpäevas ka eskaleeritava annusega avatud uuringus ja selle pikaajalises jätku-uuringus (ACH uuring 111-205). Vaatlusuuringus koguti patsientidelt andmeid akondroplaasia loomuliku kulu kohta. Ravimata akondroplaasiaga patsientide kehapiikkuse andmeid samas vanusevahemikus kui kliinilises uuringus kasutati ajaloolise kontrollrühmana pärast kuni 5 aastat kestnud vosoritiidravi kehapiikkusele avalduva mõju hindamiseks.

Patsientide demograafilised ja ravieelsed andmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Patsientide demograafilised andmed ja iseärasused ACH uuringus 111-301 ja ACH uuringus 111-205

Parameeter	ACH uuring 111-301		ACH uuring 111-205 ^b
	Platseebo (N = 61)	15 µg/kg ööpäevas Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg ööpäevas Voxzogo (N = 10)
Vanus 1. päeval (aastates)			
Keskmine (standardhälve)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min, max	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Vanus 1. päeval, n (%) ^a			
≥ 5 kuni < 8 aastat	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 kuni < 11 aastat	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 kuni < 15 aastat	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tanneri aste b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sugu, n (%) ^a			
Meessoost	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Naissoost	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Kaal (kg)			
Keskmine (standardhälve)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min, max	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

Max, maksimaalne; min, minimaalne.

^a Protsentide arvutamisel oli nimetajaks patsientide koguarv täielikus analüüsikogumis (igas ravirühmas N)

^b Analüüsitud 10 patsienti 35-st, kes said 15 µg/kg ööpäevas ainult annuse eskaleerimisega avatud uuringus ja jätkasid pikaajalises jätku-uuringus ACH uuring 111-205

ACH uuringus 111-301 täheldati Voxzogo 15 µg/kg annusega ööpäevas ravitud patsientidel võrreldes platseeboga AGV ja kehapiikkuse Z-skoori paranemist ravieelsega võrreldes. Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Platseebokontrolliga kliinilise uuringu tulemused

	Platseebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg ööpäevas (N = 60 ^c)			Voxzogo vs platseebo
	Ravieelne	52. nädal	Muutus	Ravieelne	52. nädal	Muutus	Muutuste vähimruutude keskmiste vahe (95% usaldusvahemik)
Kasvukiirus aastas (cm aastas)							
Keskmine ± standardhälve	4,06 ±1,20	3,94 ±1,07	-0,12 ±1,74	4,26 ±1,53	5,61 ±1,05	1,35 ±1,71	1,57^a (1,22; 1,93) (p = < 0,0001)^b
Kehapiikkuse Z-skoor							
Keskmine ± standardhälve	-5,14 ±1,07	-5,14 ±1,09	0,00 ±0,28	-5,13 ±1,11	-4,89 ±1,09	0,24 ±0,32	0,28^a (0,17; 0,39) (p = < 0,0001)^b

AGV, kasvukiirus aastas.

^a Vahe on 15 µg/kg Voxzogo miinus platseebo.

^b Kahepoolne p-väärtus.

° Kaks Voxzogo rühma patsienti katkestasid uuringu enne 52. nädalat. Nende 2 patsiendi väärtused imputeeriti selleks analüüsiks.

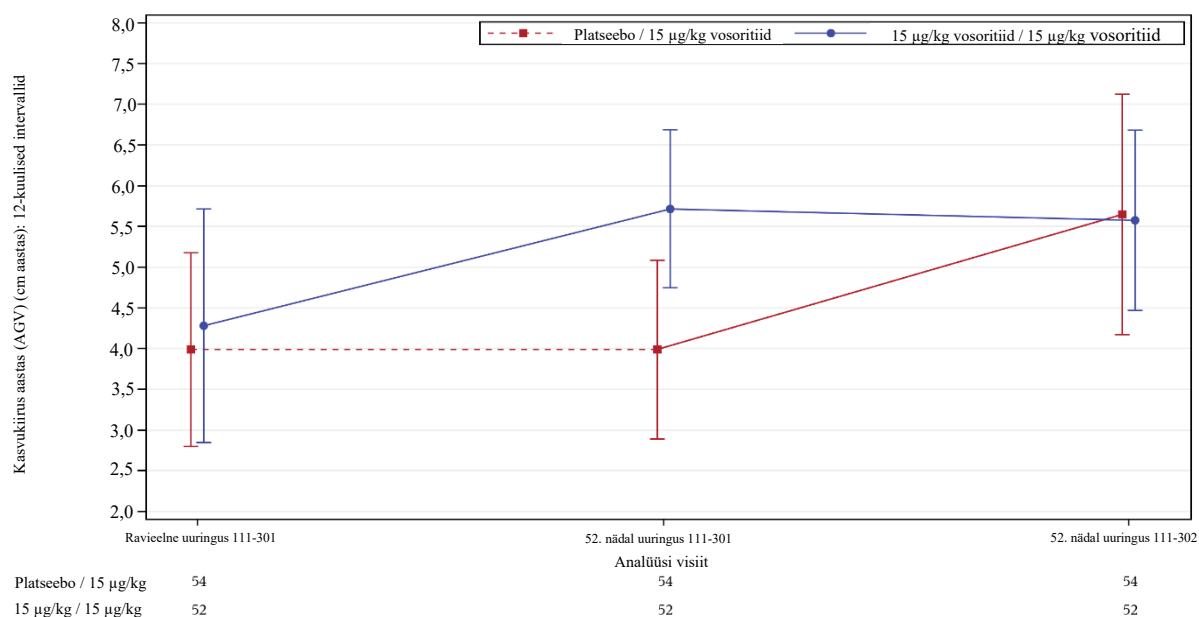
Kovariatsioonanalüüsi mudeli järgi hinnatud vähimruutude keskmine, korrigeeritud kahe rühma ravieelsete erinevuste suhtes, kovariatsioonanalüüs.

Voxzogo parem kasulikkus AGV paranemises oli kõigis analüüsitud eelnevalt määratletud alarühmades ühtlane, sealhulgas soo, vanuserühma, Tanneri astme, ravieelse kehapiikkuse Z-skoori ja ravieelse AGV põhjal. Meesoost osalejate alarühmas, kellel oli Tanneri aste > I, oli vosoritiidi ravitoime punkthinnang parem, kuid selles alarühmas oli ainult 8 uuringus osalejat (3 uuringus osalejat vosoritiidi ja 5 platseebortühmas).

Kasvu suurenemist täheldati proportsionaalselt nii lülisambal kui ka alajäsemetel. Pärast ravi Voxzogoga luu mineraalses tiheduses platseeboga võrreldes erinevusi ei olnud. Luu vanuse keskmine suurenemine ravi ajal selle ravimiga oli võrreldav kronoloogilise vanuse keskmise suurenemisega, mis näitas luude küpsemise mittekiirenemist.

Joonisel 1 on näidatud Voxzogo toime kahe aasta jooksul Voxzogo ravirühmas ja toime platseeboga kontrollrühmas pärast avatud jätku-uuringus Voxzogo subkutaansete süstide saamist üks kord ööpäevas 52 nädala jooksul. AGV paranemine jätkus ravi jätkamisel Voxzogoga ning tõendeid tahhüfülaksia esinemise kohta ei olnud.

Joonis 1.: Keskmine ($\pm$ standardhälve) 12 kuu AGV aja jooksul



Joonisel on toodud kõik kesksesse uuringusse kaasatud osalejad, kes läbisid kehapiikkuse hinnangu 52-nädalases jätku-uuringus. Pidevad jooned näitavad ravi vosoritiidiga 15 µg/kg; punktiirjooned näitavad platseebot. Algtase on määratletud viimase hinnanguna enne aktiivse uuringuravimi (s.o vosoritiid) või platseebo esimest annust uuringus 111–301.

12 kuu AGV uuringu alguse järgsel visiidil on tuletatud eelmise 12 kuu põhjal. Näiteks 12 kuu AGV 52. nädalal 111–302 = [(kehapiikkus 52. nädala 111–302 visiidil – kehapiikkus 52. nädala 111–301 visiidil)/(52. nädala 111–302 visiidi kuupäev – 52. nädala 111–301 visiidi kuupäev)] x 365,25.

Avatud jätku-uuring

Pikaajalises jätku-uuringus (ACH uuring 111-205) raviti 10 patsienti Voxzogo annusega 15 µg/kg ööpäevas pidevalt kuni 5 aasta jooksul. AGV keskmine (standardhälve) paranemine ravieelsega võrreldes 60 kuu täitumisel oli 1,34 (1,31) cm aastas.

Kehapikkuse kasvu pärast ravi Voxzogo annusega 15 µg/kg ööpäevas 5 aasta jooksul võrreldi samas vanuses ja samast soost osalejate ajaloolise kontrollrühmaga. 5 aasta ristlõike võrdlev analüüs, kohandatult ravieelsete kehapikkuse erinevustega, näitas statistiliselt olulist keskmist (95% usaldusvahemik) paremat kehapikkuse erinevust Voxzogoga ravimise tulemusena (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$), võrreldes ravimata akondroplaasiaga patsientidega.

Lapsed (< 5 aastat)

Randomiseeritud, topeltpimedasse, platseebokontrolliga, 52-nädalasse uuringusse värvati kokku 75 patsienti, kes olid annustamise 1. päeval 4,4 kuu kuni 59,8 kuu vanused. Nende patsientide kohta, kes olid randomiseerimisel 6-kuused ja vanemad, koguti vaatlusuuringus algtaseme kasvuandmeid vähemalt 6 kuu jooksul, ja nende osalejate kohta, kes olid randomiseerimisel alla 6-kuused, koguti algtaseme kasvuandmeid vähemalt 3 kuu jooksul. Kokku randomiseeriti vosoritiidiga ravi või platseebot saama 64 patsienti ja 11 patsienti said avatud ravi. 52. nädalal oli vosoritiidiga ravitud patsientide kehapikkuse Z-skoori standardhälve paranenud +0,30 (95% usaldusvahemik 0,07; 0,54), võrreldes platseeboga.

Üheksat last vanuses > 24 kuni < 60 kuud raviti vosoritiidiga 3 aastat ning neil ilmnis kehapikkuse Z-skoori standardhälve paranemine +1,22 (95% usaldusvahemik 0,78; 1,66) ja pikkuse vähimruutude keskmiste vahe 5,73 cm (95% usaldusvahemik 3,54; 7,93) võrreldes samas vanuses ja samast soost ravimata akondroplaasiaga patsientide ajaloolise kontrollrühmaga.

Ühteist last vanuses > 6 kuni < 24 kuud raviti vosoritiidiga 2 aastat ning neil ilmnis kehapikkuse Z-skoori standardhälve paranemine +0,79 (95% usaldusvahemik 0,29; 1,28) ja pikkuse vähimruutude keskmiste vahe 2,69 cm (95% usaldusvahemik 1,00; 4,38) võrreldes samas vanuses ja samast soost ravimata akondroplaasiaga patsientide ajaloolise kontrollrühmaga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vosoritiid on modifitseeritud rekombinantne inimese CNP. 39 aminohappega peptiidi analoog, sisaldab 37 C-terminaalset aminohapet inimese CNP53 järjestusega ja lisaks 2 aminohapet (Pro Gly) resistentsuse andmiseks neutraalse endopeptidaasi (NEP) lagunemisele, mille tulemusena on sellel pikem poolväärtusaeg, võrreldes endogeense CNP-ga.

Vosoritiidi farmakokineetikat hinnati kokku 58 akondroplaasiaga patsiendil vanuses 5 kuni 18 aastat, kes said vosoritiidi subkutaanseid süste annuses 15 µg/kg üks kord ööpäevas 52 nädala jooksul. Vosoritiidi farmakokineetiline ekspositsioon 15 patsiendil vanuses 2 kuni < 5 aastat oli võrreldav vanemate lastega.

8 patsiendil vanuses 6 kuud kuni < 5 aastat, kes said 30 µg/kg üks kord ööpäevas, oli farmakokineetiline ekspositsioon 65% kuni 70% suurem kui vanemate (> 2 aasta vanuste) laste puhul, kes said 15 µg/kg üks kord ööpäevas. 9 patsiendil vanuses < 6 kuud, kes said 30 µg/kg üks kord ööpäevas, oli farmakokineetiline ekspositsioon 57% kuni 105% suurem kui vanemate (> 2 aasta vanuste) laste puhul, kes said 15 µg/kg üks kord ööpäevas.

Imendumine

Vosoritiidi imendumise mediaanne T_{max} oli 15 minutit. Keskmise ($\pm$ standardhälve) maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala nullajast kuni täheldatud viimase mõõdetava kontsentratsioonini (AUC_{0-t}) pärast 52 nädalat ravi olid vastavalt 5800 (± 3680) ja 290 000 ($\pm 235 000$) pg-min/ml. Vosoritiidi biosaadavust kliinilistes uuringutes ei hinnatud.

Jaotumine

Keskmise ($\pm$ standardhälve) näiv jaotusmaht pärast 52-nädalast ravi oli 2910 (± 1660) ml/kg.

Biotransformatsioon

Vosoritiidi metabolism toimub eeldatavalt kataboolsete teede kaudu ning see laguneb väikesteks peptiidifragmentideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Keskmine ($\pm$ standardhälve) näiv kliirens pärast 52-nädalast ravi oli 79,4 ($\pm$ 53,0) ml/min/kg.

Keskmine ($\pm$ standardhälve) poolväärtusaeg oli 27,9 (9,9) minutit.

Näiva kliirensi uuringus osalejate vaheline varieerumine (variatsioonikoeffitsient) oli 33,6%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Plasmakontsentratsioon (AUC ja $C_{\max}$) annustamisel oli annusevahemikus 2,5 (0,17-kordne soovitatav annus) kuni 30,0 μ g/kg ööpäevas (kahekordne heakskiidetud annus) suurem kui annusega proportsionaalne.

Erirühmad

Vosoritiidi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (0,9 kuni 16 aastat), soo, rassi ega rahvuse põhjal ei täheldatud.

Kehakaal

Kehakaal on vosoritiidi kliirensi või jaotusmahu ainus oluline kaasmuutuja. Vosoritiidi näiv kliirens ja jaotusmaht suurenesid akondroplaasiaga patsientidel kehakaalu tõustes (9 kuni 74,5 kg). Ettenähtud annustamisviisi puhul (vt lõik 4.2) võetakse seda kõrvalekallet arvesse ja soovitatakse kasutada tavaannusest 15 μ g/kg suuremaid (patsientidel kehakaaluga 10 ja 16 kg) või väiksemaid (kehakaaluga üle 44 kg) annuseid, et kõigis kehakaalu vahemikes oleks kontsentratsioon sarnane.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Vosoritiidi ohutust ja efektiivsust neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Eritumismehhanismi põhjal neeru- või maksakahjustus eeldatavalt vosoritiidi farmakokineetikat ei muuda.

Ravimite koostoime uuringud

In vitro tsütokroom P450 (CYP) inhibeerimise ja indutseerimise uuringud näitasid, et vosoritiid ei inhibeerinud CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ega 3A4/5 ning ei indutseerinud CYP 1A2, 2B6 ega 3A4/5 kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. *In vitro* koostoimete uuringud näitasid ka, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides on ravimi transporteritega OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp ja BSEP koostoimete tekkimise tõenäosus väike.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Tervetel ahvidel täheldati mitmes uuringus mööduvat vererõhulangust ja südame löögisageduse tõusu annusest sõltuvalt annustega 28 kuni 300 μ g/kg. Maksimaalseid toimeid täheldati tüüpiliselt esimese tunni jooksul pärast annust ja need olid üldjuhul asümptomaatilised. Mõnel vosoritiidi suuremaid annuseid saanud ahvil täheldati lühiajalist rinnakul/küljel lamamist või hüpoaktiivsust. Need toimed võivad olla seotud vererõhulangusega.

Rottide ja ahvide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati normaalsetel loomadel kõrvaltoimeid kehaasendile, luude kujule, liikuvusele ja luude tugevusele. Ahvidel on vosoritiidi kõrvaltoimeteta tase 25 µg/kg (keskmise C_{max} -i väärtus 1170 pg/ml; ligikaudu samaväärne inimesele soovitatava annusega 20 kg inimese korral) manustamisel üks kord ööpäevas subkutaanse süstina 44 nädala jooksul.

Kantserogeensus/mutageensus

Kantserogeensus ja mutageensus uuringuid ei ole vosoritiidiga läbi viidud. Vosoritiid ei ole oma toimemehhanismi tõttu eeldatavalt tumorigeenne.

Fertiilsuse kahjustamine

Rottide isas- ja emasloomadega tehtud fertiilsuse ja reproduktsiooni uuringus annusetasemetel kuni 540 µg/kg ööpäevas vosoritiid eostumist, fertiilsust ega järglaste omadusi ei mõjutanud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Vosoritiidiga ei seostatud toimeid rottide ja küülikute reproduktsioonile, arengule emakas ega arenguparameetritele fertiilsuse, embrüo-loote arengu ja sünnijärgse arengu uuringutes.

Vosoritiidi leiti lakteerivate rottide piimast.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

sidrunhape (E330)
naatriumtsitraat (E331)
trehaloosdihüdraat
mannitool (E421)
metioniin
polüsorbaat 80 (E433)

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui Voxzogot ei kasutata kohe, tuleb see manustada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 4.2).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Voxzogot võib hoida toatemperatuuril alla 30 °C ühe kuni 90 päeva pikkuse ajavahemiku jooksul, kuid mitte pärast kõlblikkusaja lõppu. Pärast toatemperatuuril hoidmist ärge Voxzogot külmkappi tagasi pange.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Vosoritiidi 0,4 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber

2 ml viaal (klaas) kummist punnkorgiga (bromobutüül) ja valge eemaldatava kattega.

Lahusti

Süstel (klaas) kolvi (bromobutüül), luer-lock ühendusega korgiga, ja avamist tuvastada võimaldava tihendiga, sisaldab 0,5 ml süstevett.

Vosoritiidi 0,56 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber

2 ml viaal (klaas) kummist punnkorgiga (bromobutüül) ja punase eemaldatava kattega.

Lahusti

Süstel (klaas) kolvi (bromobutüül), luer-lock ühendusega korgiga, ja avamist tuvastada võimaldava tihendiga, sisaldab 0,7 ml süstevett.

Vosoritiidi 1,2 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Pulber

2 ml viaal (klaas) kummist punnkorgiga (bromobutüül) ja halli eemaldatava kattega.

Lahusti

Süstel (klaas) kolvi (bromobutüül), luer-lock ühendusega korgiga ja avamist tuvastada võimaldava tihendiga, sisaldab 0,6 ml süstevett.

Üks karp sisaldab:

- 10 viaali Voxzogot
- 10 süstlit süsteveega
- 10 eraldi ühekordselt kasutatavat nõela (23 G, manustamiskõlblikuks muutmiseks)
- 10 eraldi ühekordselt kasutatavat süstalt (30 G, manustamiseks)

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Voxzogo ettevalmistamine subkutaanseks süstimiseks

- Tuleb veenduda Voxzogo tugevuse ja lahustiga süstli (manustamiskõlblikuks muutmise mahu) õigsuses olenevalt patsiendi kehakaalust (vt tabel 1).
- Enne alustamist tuleb kõik vajalikud lisatarvikud valmis panna:
 - alkoholiga immutatud tampoonid;
 - marli või sidemed;
 - teravate esemete konteiner.
- Enne Voxzogo manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Voxzogo viaal ja süstlis sisalduv lahusti (süstevesi) külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini.
- Lahustiga (süsteveega) süstlile tuleb kinnitada lahustamiseks mõeldud süstlanõel.
- Kogu lahustimaht tuleb süstida viaali.
- Viaalis olevat lahustit tuleb ettevaatlikult keerutada, kuni valge pulber on täielikult lahustunud. Viaali ei tohi loksutada.
- Vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb tõmmata aeglaselt ühekordselt kasutatavast viaalist süstlasse.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on see ravim selge, värvitu kuni kollane vedelik. Värvimuutuse või hägususe ilmnemisel või nähtavate osakeste sisaldumise korral ei tohi lahust kasutada.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib Voxzogot hoida viaalis toatemperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt 3 tundi. Ravim ei sisalda säilitusainet.
- Manustamiseks tuleb viaalist vajalik annuse maht välja tõmmata, kasutades kaasas olevat manustamissüstalt (vt tabel 1).
- Iga viaal ja süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Kasutada võib ainult kaasas olevat manustamissüstalt.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõik nõelad ja süstlad tuleb pärast kasutamist paigutada teravate esemete konteinerisse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Süstelahuse pulber ja lahusti
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Süstelahuse pulber ja lahusti
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Süstelahuse pulber ja lahusti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

MM/YYYY

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

0,4 MG KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo 0,4 mg süstelahuse pulber ja lahusti
vosoritiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 0,4 mg vosoritiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks
viaal 0,4 mg vosoritiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.

3. ABIAINED

Pulber: sidrunhape (E330), naatriumtsitraat (E331), trehaloosdihüdraat, mannitool (E421), metioniin,
polüsorbaat 80 (E433)
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

See karp sisaldab:
10 pulbriviaali (0,4 mg)
10 süstalt lahustiga (0,5 ml)
10 ühekordselt kasutatavat nõela
10 ühekordselt kasutatavat süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida toatemperatuuril alla 30 °C ühe kuni 90 päeva pikkuse ajavahemiku jooksul.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Kui vosoritidi kohe ei kasutata, tuleb see manustada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1577/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Voxzogo 0,4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

0,4 MG VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo 0,4 mg süstelahuse pulber
vosoritiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,4 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

0,5 ML LAHUSTIGA SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo lahusti
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

Viaalis sisalduva pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
0,5 ML SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo lahusti
Süstevesi
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist
0,5 ml

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

0,56 MG KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo 0,56 mg süstelahuse pulber ja lahusti
vosoritiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 0,56 mg vosoritiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks
viaal 0,56 mg vosoritiidi 0,7 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.

3. ABIAINED

Pulber: sidrunhape (E330), naatriumtsitraat (E331), trehaloosdihüdraat, mannitool (E421), metioniin,
polüsorbaat 80 (E433)
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

See karp sisaldab:
10 pulbriviaali (0,56 mg)
10 süstalt lahustiga (0,7 ml)
10 ühekordselt kasutatavat nõela
10 ühekordselt kasutatavat süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida toatemperatuuril alla 30 °C ühe kuni 90 päeva pikkuse ajavahemiku jooksul.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Kui vosoritiidi kohe ei kasutata, tuleb see manustada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1577/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Voxzogo 0,56 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

0,56 MG VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo 0,56 mg süstelahuse pulber
vosoritiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,56 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

0,7 ML SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo lahusti
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,7 ml

6. MUU

Viaalis sisalduva pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

0,7 ML SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo lahusti
Süstevesi
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist
0,7 ml

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1,2 MG KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo 1,2 mg süstelahuse pulber ja lahusti
vosoritiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 1,2 mg vosoritiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1,2 mg vosoritiidi 0,6 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 2 mg/ml.

3. ABIAINED

Pulber: sidrunhape (E330), naatriumtsitraat (E331), trehaloosdihüdraat, mannitool (E421), metioniin, polüsorbaat 80 (E433)
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

See karp sisaldab:
10 pulbriviaali (1,2 mg)
10 süstalt lahustiga (0,6 ml)
10 ühekordselt kasutatavat nõela
10 ühekordselt kasutatavat süstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida toatemperatuuril alla 30 °C ühe kuni 90 päeva pikkuse ajavahemiku jooksul.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Kui vosoritidi kohe ei kasutata, tuleb see manustada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1577/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Voxzogo 1,2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

1,2 MG VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo 1,2 mg süstelahuse pulber
vosoritiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

0,6 ML SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voxzogo lahusti
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,6 ml

6. MUU

Viaalis sisalduva pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

0,6 ML SÜSTLI BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voxzogo lahusti
Süstevesi
Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist
0,6 ml

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Voxzogo 0,4 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Voxzogo 0,56 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Voxzogo 1,2 mg süstelahuse pulber ja lahusti
vosoritiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest endal või oma lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil või teie lapsel on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Voxzogo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Voxzogo kasutamist
3. Kuidas Voxzogot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Voxzogot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Voxzogo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Voxzogo

Voxzogo sisaldab toimeainena vosoritiidi. See sarnaneb kehas sisalduva valgu, C-tüüpi natriureetilise peptiidiga (CNP). Vosoritiidi valmistatakse rekombinantse tehnoloogiaga, kasutades muudetud baktereid, millele on lisatud geen selle valgu produtseerimiseks.

Milleks Voxzogot kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse akondroplaasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kelle luud veel kasvavad. Akondroplaasia on geneetiline haigus, mis kahjustab peaaegu kõikide keha luude, sealhulgas kolju, lülisamba, käte ja jalgade luude kasvu, põhjustades väga lühikest kehapikkust koos sellele iseloomuliku välimusega.

Ravim on näidustatud ainult akondroplaasia korral, mis on põhjustatud *FGFR3*-geeni mutatsioonidest ja on geenitestiga kinnitatud.

Kuidas Voxzogo toimib

Voxzogos sisalduv toimeaine avaldab toimet otse teie luude kasvupunktidele, et soodustada uue luukoe kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Voxzogo kasutamist

Voxzogot ei tohi kasutada

- kui olete või teie laps on vosoritiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Voxzogo kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil või teie lapsel on oluline südamehaigus või probleemid vererõhuga;
- kui teie või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud vererõhku langetavaid ravimeid.

Kui mõni neist hoiatustest puudutab teid või teie last või te ei ole kindel, pidage enne Voxzogo kasutamist nõu arstiga.

Toimed vererõhule

Voxzogo võib langetada vererõhku. Selle tulemusena võite tunda pearinglust, iiveldust või väsimust. Normaalne vererõhk taastub tavaliselt 90 minuti jooksul pärast Voxzogo süstimist. Kui tekivad need toimed ja need on rasked, öelge seda arstile.

Rohke vedelike joomine süstimise ajal võib nende toimete tõenäosust vähendada. Patsientidel on soovitatav süüa ligikaudu 30 minutit enne süsti kerge eine või juua piisavalt vedelikku (nt vett, piima või mahla).

Lapsed ja noorukid

Selle ravimi kasutamise kohta alla 4 kuu vanustel lastel ei ole piisavalt teavet, seetõttu ei ole see soovitatav.

Muud ravimid ja Voxzogo

Teatage oma arstile, kui te või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui teid või teie last ravitakse selle ravimiga ja te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinatega töötamine

See ravim võib tekitada teil pearinglust, uimasust või väsimust või võite tunda veidi pärast süsti iiveldust. Sel juhul te ei tohi juhtida autot, sõita jalgrattaga, olla füüsiliselt aktiivne ega kasutada masinaid umbes tunni aja jooksul pärast süsti või kuni tunnete end paremini.

Voxzogo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Voxzogot kasutada

Voxzogot peaks süstima hooldaja. Ärge süstige oma lapsele Voxzogot enne, kui olete saanud tervishoiutöötajalt piisava väljaõppe.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Teie arst valib õige annuse olenevalt teie või teie lapse kehakaalust. Arst ütleb teile, kui palju süstelahust süstida. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tabelis 1 on näidatud annus, mida teil või teie lapsel on vaja iga päev süstida kehakaalu alusel. Süstitav kogus võib olla esitatud erineva mahuna, olenevalt teie pakendis sisalduva süstla tüübist (milliliitrid (ml) või ühikud (Ü)). Kontrollige, kas teil on kasutatava süstla puhul õige annus.

Tabel 1. Ühekordse annuse maht ml-tes ja ühikutes (Ü), olenevalt kehakaalust

Kehakaal (kg)	Annus (mg)	Vosoritiid 0,4 mg lahusti (süstevesi): 0,5 ml kontsentratsioon: 0,8 mg/ml		Vosoritiid 0,56 mg lahusti (süstevesi): 0,7 ml kontsentratsioon: 0,8 mg/ml		Vosoritiid 1,2 mg lahusti (süstevesi): 0,6 ml kontsentratsioon: 2 mg/ml	
		Süstemaht ööpäevas					
		ml	Ühikud	ml	Ühikud	ml	Ühikud
4	0,12 mg	0,15 ml	15 Ü				
5	0,16 mg	0,2 ml	20 Ü				
6...7	0,20 mg	0,25 ml	25 Ü				
8...11	0,24 mg	0,30 ml	30 Ü				
12...16	0,28 mg			0,35 ml	35 Ü		
17...21	0,32 mg			0,40 ml	40 Ü		
22...32	0,40 mg			0,50 ml	50 Ü		
33...43	0,50 mg					0,25 ml	25 Ü
44...59	0,60 mg					0,30 ml	30 Ü
60...89	0,70 mg					0,35 ml	35 Ü
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 Ü

Teil või teie lapsel on soovitatav süüa ligikaudu 30 minutit enne süsti kerge eine või juua piisavalt vett, piima või mahla. See võib vähendada selliseid kõrvaltoimeid nagu pearinglus, väsimus või iiveldus.

Kuidas Voxzogot kasutada

Süstige Voxzogot aeglaselt naha alla (subkutaanne süstimine).

Süstida tuleb iga päev ligikaudu samal ajal.

Soovitatav on süstida iga päev erinevasse kohta ja mitte kasutada sama süstekohta 2 päeva järjest. Ärge süstige seda ravimit sünnimärkide või armide kohale ega valuliku, verevalumiga, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda.

Kui te kasutate Voxzogot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete süstinud Voxzogot rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate Voxzogot kasutada

Kui teie lapsel jääb annus vahele, tuleb süst siiski teha, kui ettenähtud ajast ei ole möödunud rohkem kui 12 tundi. Kui annuse ettenähtud ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, ärge vahelejäädud annust süstige. Oodake järgmise päevani ja jätkake tavalisest annusest tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Voxzogo kasutamise

Enne kui otsustate lõpetada oma lapse ravi, pidage alati nõu oma lapse arstiga. Kui teil või teie lapsel on lisakõrvaltoime selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **rohkem kui 1 inimesel 10-st**:

- madal vererõhk (ajutised toimed on muu hulgas pearinglus, väsimustunne või iiveldus veidi aega pärast süsti);
- oksendamine;
- reaktsioonid süstekohal: punetus, sügelus, põletik, turse, verevalum, lööve, nõgestõbi, valu. Süstekoha reaktsioonid on tavaliselt kerged ja lahenevad iseenesest paari tunni jooksul;
- vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vereanalüüside põhjal).

Sagedad kõrvaltoimed

Neid võib esineda **kuni 1 inimesel 10st**:

- minestustunne või uimasus ja minestamine;
- pearinglus;
- iiveldus;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Neid võib esineda **kuni 1 inimesel 100st**:

- ebanormaalne karvakasv ükskõik kus kehal kas meestel või naistel (hüpertrihhoos)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Voxzogot säilitada

Hoidke seda ravimit **laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas**.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). **Mitte lasta külmuda**. Hoida originaalpakendis, hoida valguse eest kaitstult.

Voxzogot võib hoida toatemperatuuril (alla 30 °C) ühel kuni 90 päeva pikkusel perioodil, kuid mitte pärast kõlblikkusaja lõppu. Pärast toatemperatuuril hoidmist **ärge** Voxzogot külmkappi tagasi pange. **Märkige** karbile **kuupäev**, mil võtsite Voxzogo külmkapist välja toatemperatuuril säilitamiseks.

Kasutage Voxzogot kohe pärast lahuse valmistamist. See tuleb igal juhul manustada 3 tunni jooksul alates valmistamisest. Ärge kasutage seda ravimit, kui süstelahus on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Voxzogo sisaldab

- Toimeaine on vosoritiid.
 - Ühes 0,4 mg pulbriga viaalis, mis on manustamiskõlblikuks muudetud 0,5 ml lahustiga, sisalduv lahus vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.
 - Ühes 0,56 mg pulbriga viaalis, mis on manustamiskõlblikuks muudetud 0,7 ml lahustiga, sisalduv lahus vastab kontsentratsioonile 0,8 mg/ml.
 - Ühes 1,2 mg pulbriga viaalis, mis on manustamiskõlblikuks muudetud 0,6 ml lahustiga, sisalduv lahus vastab kontsentratsioonile 2 mg/ml.
- Teised koostisosad on sidrunhape (E330), naatriumtsitraat (E331), trehaloosdihüdraat, mannitool (E421), metioniin, polüsorbaat 80 (E433).
- Lahusti on süstevesi.

Kuidas Voxzogo välja näeb ja pakendi sisu

Voxzogo süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval:

- valge kuni kollase süstelahuse pulbrina klaasviaalis; ja
- selge ja värvitu lahustina (süstevesi) pulbri lahustamiseks.

Pärast pulbri lahustamist lahustis on lahus selge, värvitu kuni kollane vedelik.

Üks karp sisaldab:

- 10 viaali Voxzogot
- 10 süstlit süsteveega
- 10 eraldi ühekordselt kasutatavat nõela
- 10 eraldi ühekordselt kasutatavat süstalt

Müügiloo hoidja ja tootja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Milliliitrite (ml) skaalaga süstla kasutusjuhend

Lugege see kasutusjuhend läbi enne Voxzogo kasutamist ja pärast iga uue pakendi saamist. Selles võib olla uut teavet.

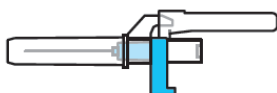
Voxzogo süstimiseks kaasas olevad materjalid (vt joonis A)

Joonis A

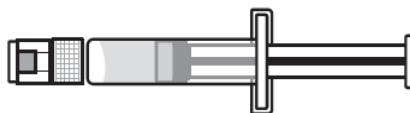
Voxzogo viaal



Lahustinõel
(sinise nupu abil kaetakse nõel)



Lahustisüstal
(sisaldab süstevett Voxzogo manustamiskõlblikuks muutmiseks)



Ühekorrasüstal



Kui te ei ole kindel, milline on teile soovitatav annus või kuidas lahustinõela ja süstimissüstalt kasutada, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Vajalikud materjalid, mis pakendis *ei* sisaldu (vt joonis B)

Kui teil ei ole neid materjale, küsige neid apteekrilt.

Joonis B

Alkoholiga immutatud tampoonid



Teravate esemete konteiner

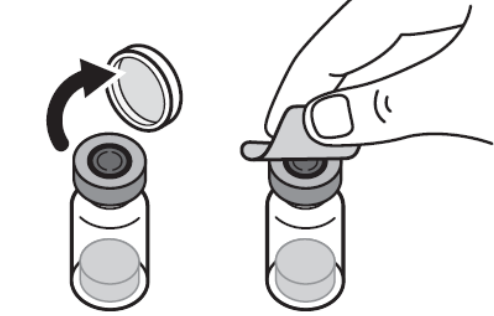
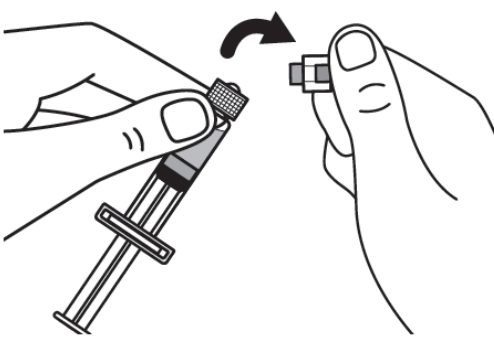
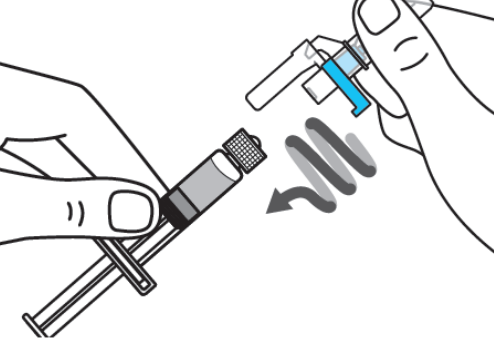
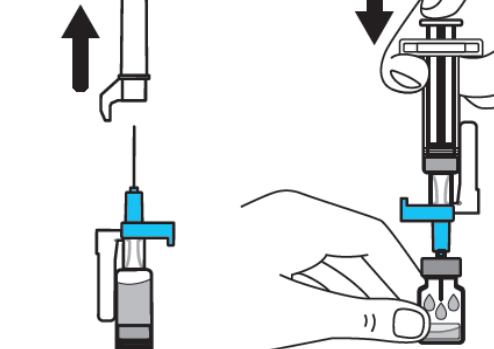


Marlilapp või plaaster



SÜSTIMISE ETTEVALMISTAMINE

Enne alustamist veenduge, et teil on puhas tööpind, ning peske käed.

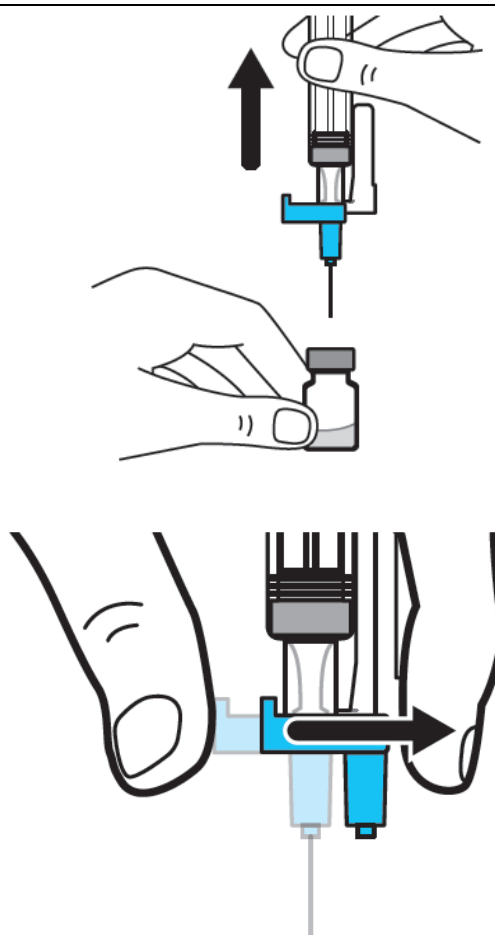
1. samm. Eemaldage puhtal tasasel pinnal viaalilt kate ja pühkige viaali korki pealt alkoholiga immutatud tampooniga. Ärge puudutage viaali punnkorki sõrmedega pärast selle puhastamist alkoholiga immutatud tampooniga.	 The diagram shows two steps. In the first step, a hand is shown peeling the cap off a vial. In the second step, a hand is shown using a cotton swab to wipe the top of the vial's stopper.
2. samm. Painutage kergelt lahustisüstla korki selle eemaldamiseks.	 The diagram shows a hand holding a syringe and another hand using a finger to push the stopper out of the syringe's rubber seal.
3. samm. Keerake lahustamiseks mõeldud süstlanõel lahustisüstlale, kuni see on kindlalt kinni.	 The diagram shows a hand holding a syringe and another hand attaching a needle to the syringe's hub.
4. samm. Tõmmake nõelalt kork ära ja suruge nõel läbi viaali punnkorgi keskosa viaali. Suruge kolvivars aeglaselt alla kogu vedeliku üleviimiseks viaali. Olge ettevaatlik, et te ei puutuks sinist nuppu enne 5. sammu.	 The diagram shows two steps. In the first step, a hand is shown pulling the needle away from the vial. In the second step, a hand is shown pushing the plunger down into the vial to draw the liquid into the syringe.

5. samm. Eemaldage nõel viaalist ja vajutage seejärel sinisele nupule, et katta nõel. Visake nõel ja süstal teravate esemete konteinerisse.

Vt 19. sammu ja „Kuidas Voxzogot hävitada (ära visata)“.

Ärge kasutage süstimiseks lahustamiseks mõeldud süstalt.

⚠ TÄHELEPANU: jälgige hoolikalt, et te ei puudutaks nõela otsa.



6. samm. Liigutage viaali ettevaatlikult ringikujuliselt, kuni pulber on täielikult lahustunud ja lahus on selge.

Mitte loksutada.

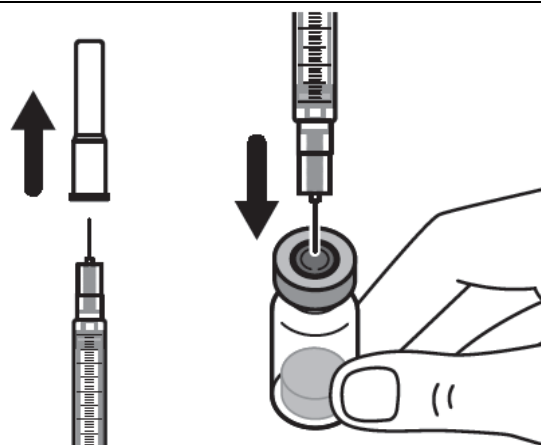
Veenduge, et ravim on selge kuni kollane, ei ole hägune, ning ei sisalda nähtavaid osakesi.



7. samm. Tõmmake ühekorrasüstalt kate ära ja sisestage nõel viaali otse läbi punnkorgi keskosa.

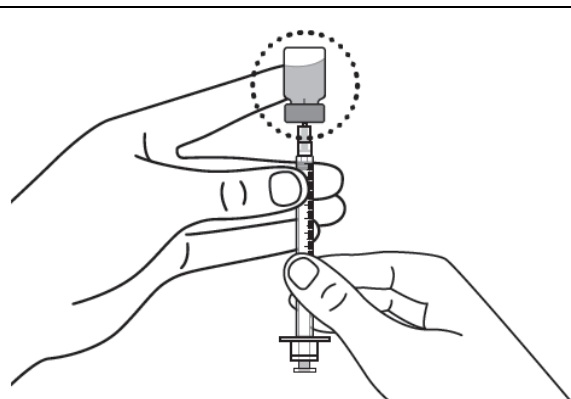
Jälgige hoolikalt, et te ei painutaks nõela.

⚠ TÄHELEPANU: ärge pange nõelale katet tagasi.



8. samm. Hoidke viaali ja süstalt ettevaatlikult käega kinni ja pöörake viaal, millesse on sisestatud nõel, tagurpidi. Viaal peab jääma ülespoole.

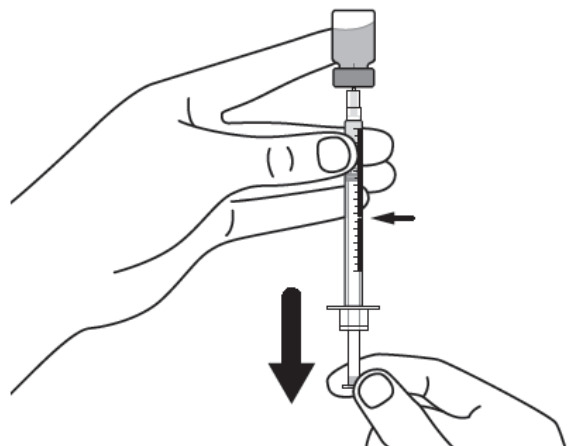
Jälgige hoolikalt, et te ei painutaks nõela.



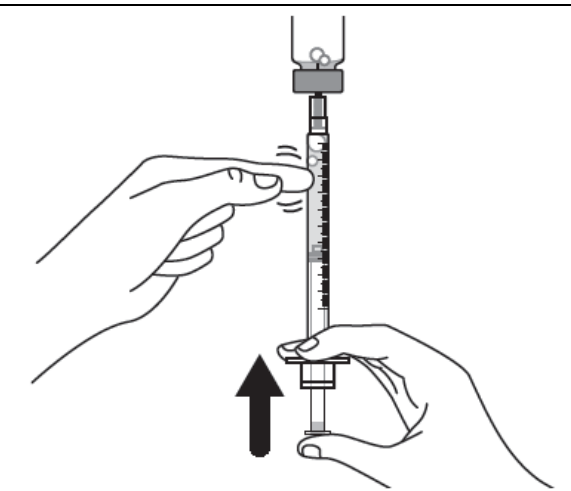
9. samm. Hoides nõelaotsa ravimis, tõmmake aeglaselt kolvivart allapoole, et tõmmata ettenähtud annus süstlasse.

Kontrollige ravimi etiketilt, kui palju ravimit tuleb välja tõmmata.

⚠ TÄHELEPANU: tõmmake süstlasse määratud annus.



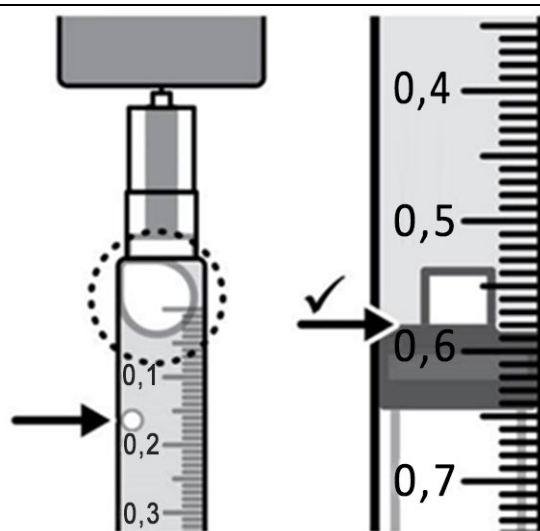
10. samm. Eemaldage süstlast suured õhumullid, koputades kergelt süstlale. Seejärel suruge mullid aeglaselt viaali tagasi.



11. samm. Korrake 9. ja 10. sammu, kuni teil on süstlas õige annus ja ei ole suuri mulle.

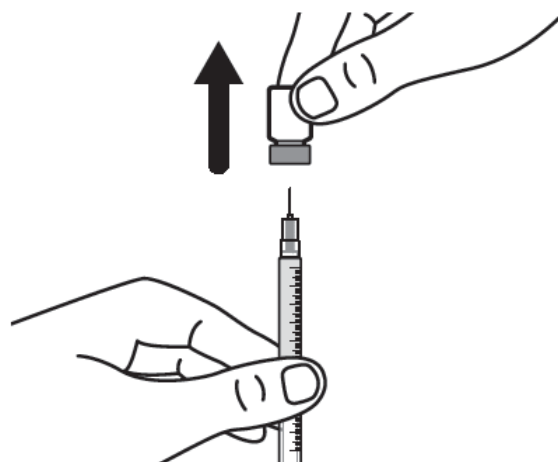
Veenduge, et süstlas olev annus vastab määratud annusele. Kontrollige mahtu kolvi pealt, nagu on näidatud.

⚠ TÄHELEPANU: eemaldage suured mullid, kui neid on. 1 või 2 väikest mulli on lubatud.



12. samm. Veenduge, et teil on süstlas määratud annus, seejärel eemaldage viaal ja valmistuge annust manustama.

⚠ TÄHELEPANU: enne viaali eemaldamist veenduge, et süstlas olev kogus vastab määratud annusele.



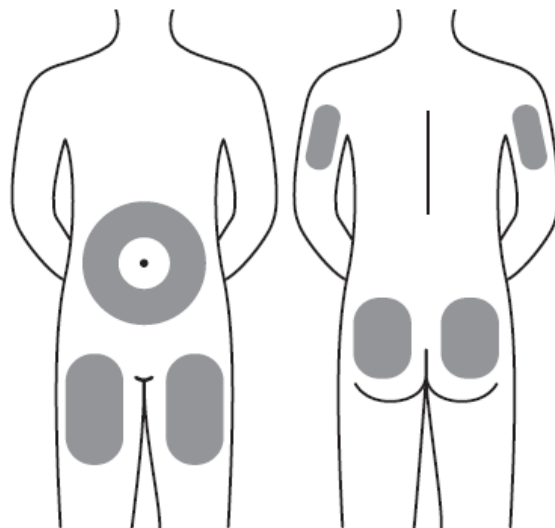
SÜSTEKOHA VALIMINE JA ETTEVALMISTAMINE

13. samm. Voxyzogot võib süstida ainult nahaalusesse (subkutaansesse) rasvkoekihti.

- Ärge süstige läbi riiete.
- Ärge süstige kaks korda järjest samasse kohta.
- Ärge süstige valulikku, verevalumiga, punetavasse, kõvastunud või armidega nahapiirkonda.

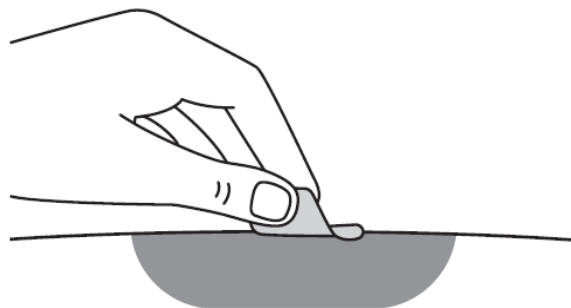
Soovitavad on järgmised süstekohad:

- **õlavarte tagakülj**; või
- **reied**; või
- **kõht** (5 cm kaugusel nabast); või
- **tuharad**.

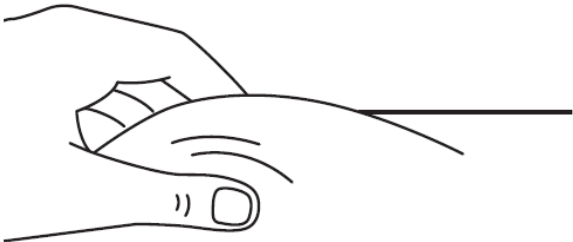
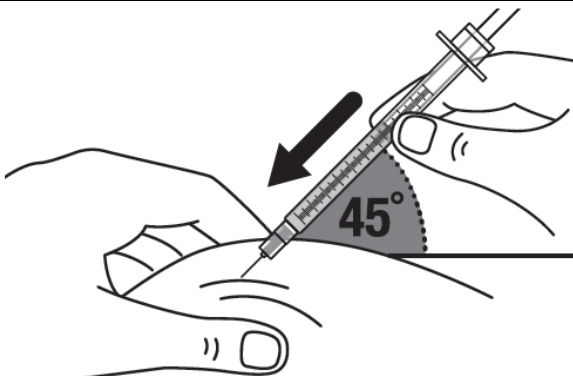
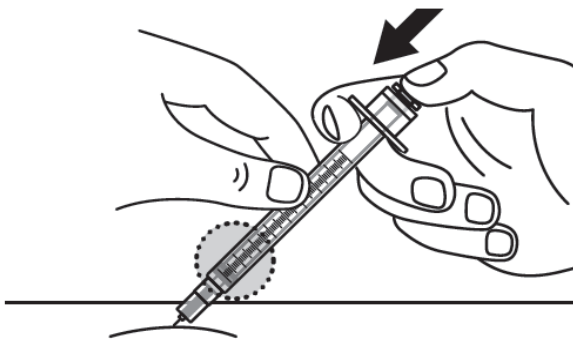
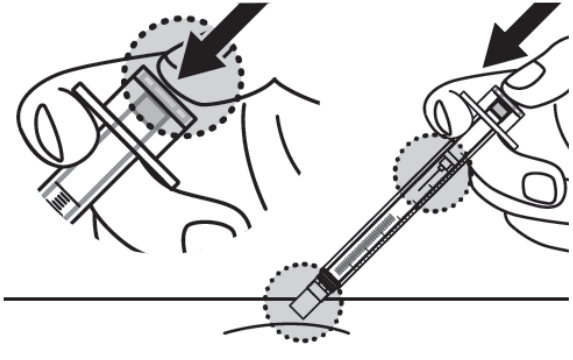


14. samm. Pühkige süstekohta alkoholiga immutatud tampooniga ja laske nahal õhu käes kuivada.

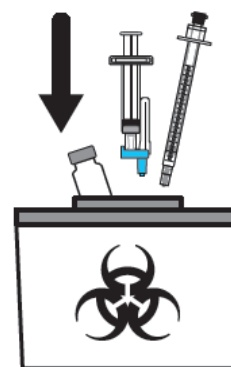
Ärge seda piirkonda enam enne süstimist puudutage.



VOXZOGO SÜSTIMINE

15. samm. Pärast süstekoha puhastamist alkoholiga immutatud tampooniga võtke valitud süstekoha ümbruse nahavolt sõrmede vahele.	
16. samm. Suruge nõel kiiresti kogu ulatuses nahavolti 45-kraadise nurga all.	
17. samm. Vabastage nahavolt ja suruge aeglaselt kolvivarre lõpuni sisse. Süstige kogu annus.	
18. samm. Kolvivarrele tuleb suruda seni, kuni nõel tõmbub süstlasse.	

19. samm. Visake kasutatud viaal, süstlad ja nõelad teravate esemete konteinerisse. Lisateavet vt „Kuidas Voxzogo hävitada (ära visata)“.



Pärast Voxzogo süstimist

- Kontrollige süstek kohta. Kui süstekohal on veidi verd, vajutage sellele kergelt mõneks sekundiks marilapp või pange peale plaaster.
- **Ärge** hõõruge süstek kohta.
- Pöörake tähelepanu märkidele, mis viitavad madalale vererõhule, nagu pearinglus, väsimus või iiveldus. Nende sümptomite ilmnemisel helistage oma arstile või tervishoiutöötajale ja heitke selili ning pange säärt alla padjad, et jalgu kõrgemale tõsta.

Kuidas Voxzogo hävitada (ära visata)

Visake kasutatud või aegunud viaalid, nõelad ja süstlad kohe pärast kasutamist teravate esemete kogumise konteinerisse.

Kui teil ei ole teravate esemete kogumise konteinerit, võite kasutada olmekonteinerit:

- mis on valmistatud tugevast plastist;
- mida saab torkekindla kaanega tihedalt sulgeda, et teravad esemed laokile ei jääks;
- mis on kasutamise ajal kindlalt püsti ja stabiilne;
- mis on lekkekindel; ja
- millel on õige märgistus, mille abil hoiatatakse, et konteineris sisalduvad ohtlikud jäätmed.

Kui teravate esemete konteiner on peaaegu täis, peate selle õigeks käitlemiseks ja hävitamiseks järgima kohalikke nõudeid.

Ärge visake ravimeid, viaale, lahtisi nõelu ja süstlaid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Ühikute (Ü) skaalaga süstla kasutusjuhend

Lugege see kasutusjuhend läbi enne Voxzogo kasutamist ja pärast iga uue pakendi saamist. Selles võib olla uut teavet.

Selles pakendis sisalduvad lahustinõelad ja manustamissüstlad on uued komponendid ning tähistatud tähisega „Units“ (Ü) teie soovitatava annuse määramiseks. Arst ütleb teile, milline on teile manustamiseks soovitatav annus teie kehakaalu vahemiku põhjal.

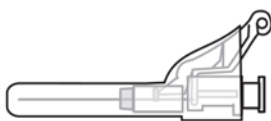
Voxzogo süstimiseks kaasas olevad materjalid (vt joonis A)

Joonis A

Voxzogo viaal

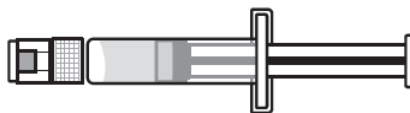


Lahustinõel

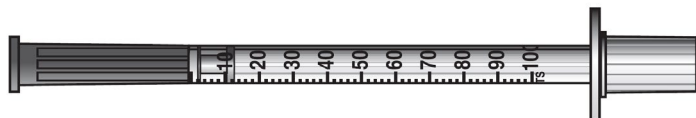


Lahustisüstal

(sisaldab süstevett Voxzogo manustamiskõlblikuks muutmiseks)



Süstimissüstal



Teie annuse võib manustada joonisel A näidatud süstimissüstlaga. Selle süstla mõõtühikud vastavad ml-tele järgmiselt: 0,1 ml = 10 ühikut.

Kui te ei ole kindel, milline on teile soovitatav annus või kuidas lahustinõela ja süstimissüstalt kasutada, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Vajalikud materjalid, mis pakendis ei sisaldu (vt joonis B)

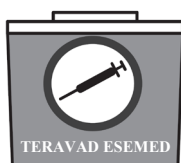
Kui teil ei ole neid materjale, küsige neid apteekrilt.

Joonis B

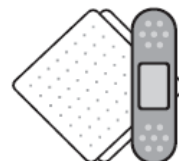
Alkoholiga immutatud tampoonid



Teravate esemete konteiner

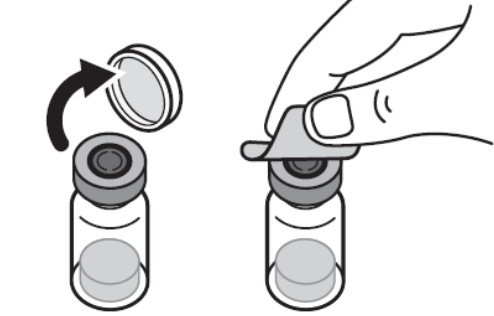
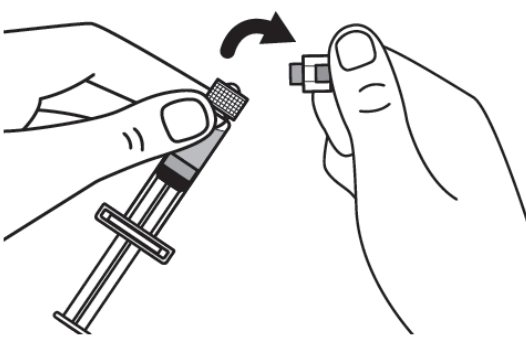
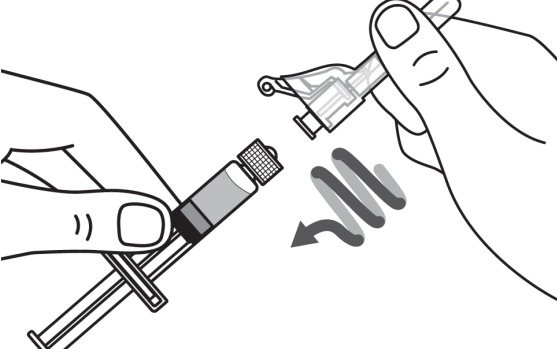
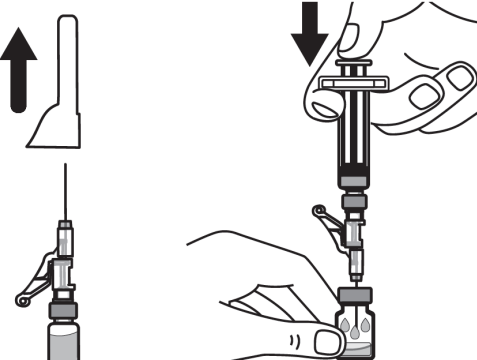


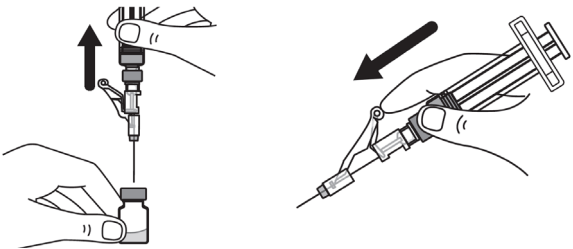
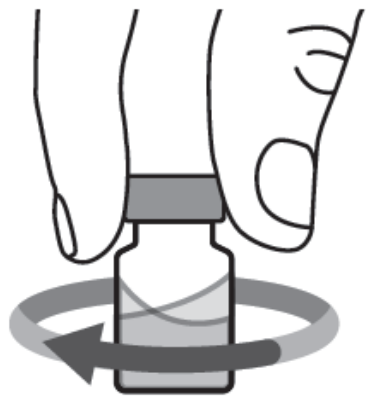
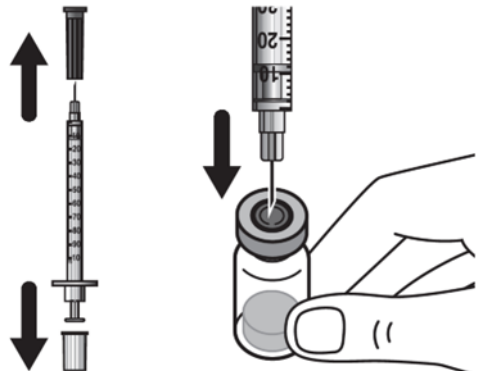
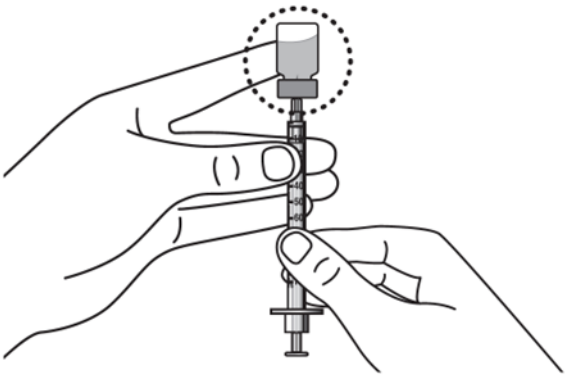
Marlilapp või plaaster

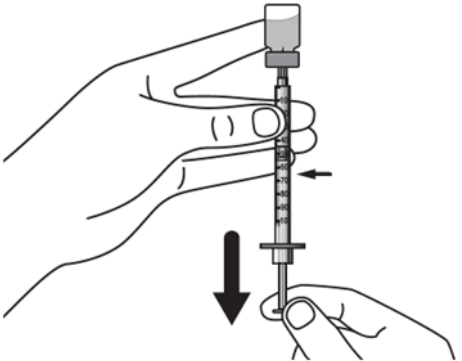
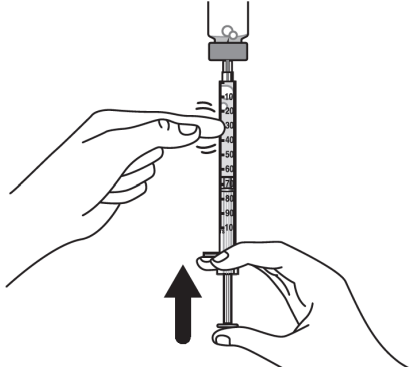
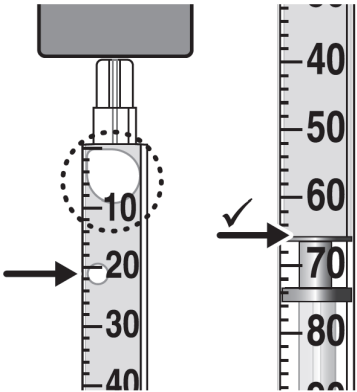
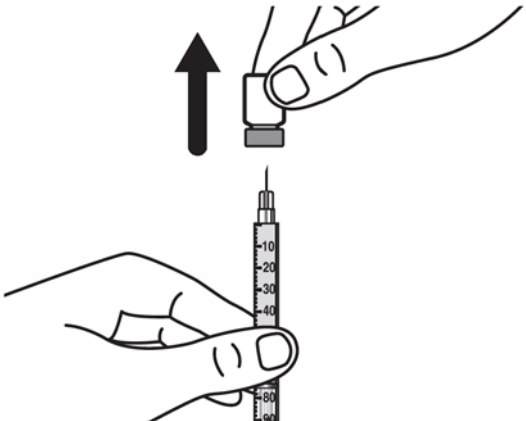


SÜSTIMISE ETTEVALMISTAMINE

Enne alustamist veenduge, et teil on puhas tööpind, ning peske käed.

1. samm. Eemaldage puhtal tasasel pinnal viaalilt kate ja pühkige viaali korki pealt alkoholiga immutatud tampooniga. Ärge puudutage viaali punnkorki sõrmedega pärast selle puhastamist alkoholiga immutatud tampooniga.	
2. samm. Painutage kergelt lahustisüstla korki selle eemaldamiseks.	
3. samm. Keerake lahustamiseks mõeldud süstlanõel lahustisüstlale, kuni see on kindlalt kinni.	
4. samm. Tõmmake nõelalt kork ära ja suruge nõel läbi viaali punnkorgi keskosa viaali. Suruge kolvivars aeglaselt alla kogu vedeliku üleviimiseks viaali.	

5. samm. Eemaldage nõel viaalist. Visake nõel ja süstal teravate esemete konteinerisse. Vt 18. sammu ja „Kuidas Voxzogo hävitada (ära visata)“. Ärge kasutage süstimiseks lahustamiseks mõeldud süstalt. ⚠ TÄHELEPANU: jälgige hoolikalt, et te ei puudutaks nõela otsa.	
6. samm. Liigutage viaali ettevaatlikult ringikujuliselt, kuni pulber on täielikult lahustunud ja lahus on selge. Mitte loksutada. Veenduge, et ravim on selge kuni kollane, ei ole hägune, ning ei sisalda nähtavaid osakesi.	
7. samm. Tõmmake ühekorrasüstlalt kate ära ja sisestage nõel viaali otse läbi punnkorgi keskosa. Jälgige hoolikalt, et te ei painutaks nõela. ⚠ TÄHELEPANU: ärge pange nõelale katet tagasi.	
8. samm. Hoidke viaali ja süstalt ettevaatlikult käega kinni ja pöörake viaal, millesse on sisestatud nõel, tagurpidi. Viaal peab jääma ülespoole. Jälgige hoolikalt, et te ei painutaks nõela.	

9. samm. Hoides nõelaotsa ravimis, tõmmake aeglaselt kolvivart allapoole, et tõmmata ettenähtud annus süstlasse. Kontrollige ravimi etiketilt, kui palju ravimit tuleb välja tõmmata. ⚠ TÄHELEPANU: kontrollige pakendis olevat süstalt ja tõmmake süstlasse määratud annus.	
10. samm. Eemaldage süstlast suured õhumullid, koputades kergelt süstlale. Seejärel suruge mullid aeglaselt viaali tagasi.	
11. samm. Korrake 9. ja 10. sammu, kuni teil on süstlas õige annus ja ei ole suuri mulle. Veenduge, et süstlas olev annus vastab määratud annusele. Kontrollige mahtu kolvi pealt, nagu on näidatud. ⚠ TÄHELEPANU: eemaldage suured mullid, kui neid on. 1 või 2 väikest mulli on lubatud.	
12. samm. Veenduge, et teil on süstlas määratud annus, seejärel eemaldage viaal ja valmistuge annust manustama. ⚠ TÄHELEPANU: enne viaali eemaldamist veenduge, et süstlas olev kogus vastab määratud annusele.	

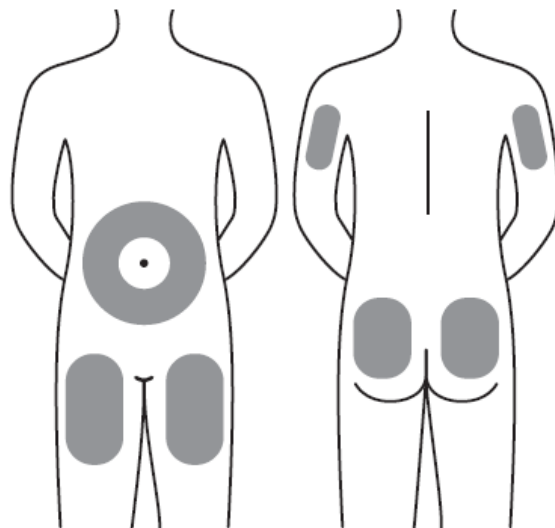
SÜSTEKOHA VALIMINE JA ETTEVALMISTAMINE

13. samm. Voxzogot võib süstida ainult nahaalusesse (subkutaansesse) rasvkoekihti.

- Ärge süstige läbi riiete.
- Ärge süstige kaks korda järjest samasse kohta.
- Ärge süstige valulikku, verevalumiga, punetavasse, kõvastunud või armidega nahapiirkonda.

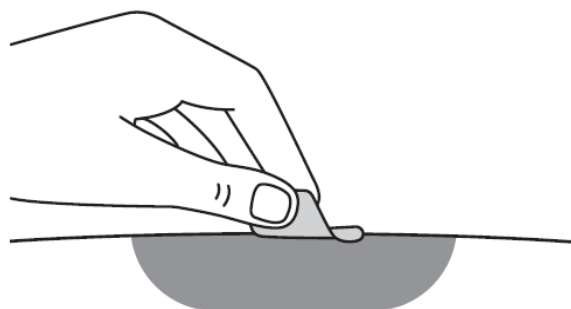
Soovitavad on järgmised süstekohad:

- **õlavarte tagakül;** või
- **reied;** või
- **kõht** (5 cm kaugusel nabast); või
- **tuharad.**

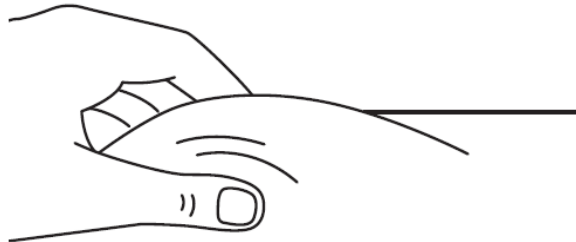
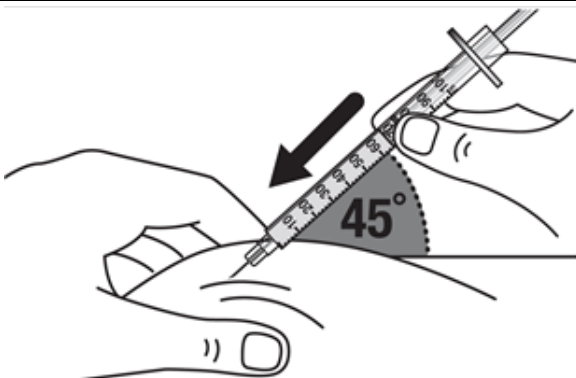
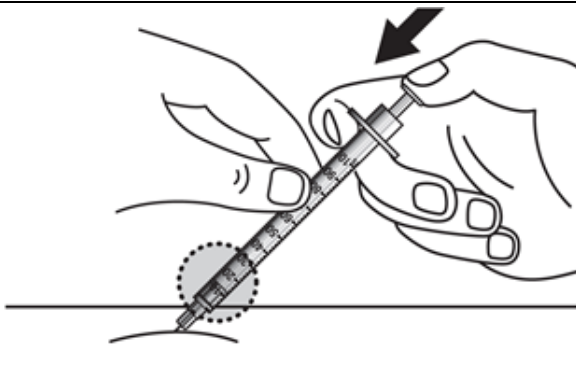
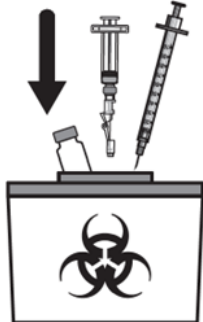


14. samm. Pühkige süstekohta alkoholiga immutatud tampooniga ja laske nahal õhu käes kuivada.

Ärge seda piirkonda enam enne süstimist puudutage.



VOXZOGO SÜSTIMINE

15. samm. Pärast süstekoha puhastamist alkoholiga immutatud tampooniga võtke valitud süstekoha ümbruse nahavolt sõrmede vahele.	
16. samm. Suruge nõel kiiresti kogu ulatuses nahavolti 45-kraadise nurga all.	
17. samm. Vabastage nahavolt ja suruge aeglaselt kolvivars lõpuni sisse. Süstige kogu annus.	
18. samm. Visake kasutatud viaal, süstlad ja nõelad teravate esemete konteinerisse. Lisateavet vt „Kuidas Voxzogo hävitada (ära visata)“.	

Pärast Voxzogo süstimist

- Kontrollige süstek kohta. Kui süstekohal on veidi verd, vajutage sellele kergelt mõneks sekundiks marilapp või pange peale plaaster.
- **Ärge** hõõruge süstek kohta.
- Pöörake tähelepanu märkidele, mis viitavad madalale vererõhule, nagu pearinglus, väsimus või iiveldus. Nende sümptomite ilmnemisel helistage oma arstile või tervishoiutöötajale ja heitke selili ning pange sääte alla padjad, et jalgu kõrgemale tõsta.

Kuidas Voxzogo hävitada (ära visata)

Visake kasutatud või aegunud viaalid, nõelad ja süstlad kohe pärast kasutamist teravate esemete kogumise konteinerisse.

Kui teil ei ole teravate esemete kogumise konteinerit, võite kasutada olmekonteinerit:

- mis on valmistatud tugevast plastist;
- mida saab torkekindla kaanega tihedalt sulgeda, et teravad esemed laokile ei jääks;
- mis on kasutamise ajal kindlalt püsti ja stabiilne;
- mis on lekkekindel; ja
- millel on õige märgistus, mille abil hoiatatakse, et konteineris sisalduvad ohtlikud jäätmed.

Kui teravate esemete konteiner on peaaegu täis, peate selle õigeks käitlemiseks ja hävitamiseks järgima kohalikke nõudeid.

Ärge visake ravimeid, viaale, lahtisi nõelu ja süstlaid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet vosoritiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades saadavalolevaid andmeid hüpertrihoosi riski kohta kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest, sealhulgas vahetu ajalise suhtega ja ilma alternatiivse selgituseta juhtudest, ehkki bioloogilise mehhanismi kohta ei ole andmeid, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku suhet vosoritiidi ja hüpertrihoosi vahel vähemalt mõistlikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee tegi järelduse, et vosoritiidi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb muuta järgmiselt.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Vosoritiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et vosoritiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.